Münster 1936 No 148 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.
Direktor: Professor Dr. med. et phil. H. Freund

Die Verstärkung der Scillarenwirkung durch coronarerweiternde Mittel

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

vorgelegt von

Heribert Kannengießer

aus Münster / Westf.

1935

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Professor Dr. Klinge

Referent: Professor Dr. med. et phil. H. Freund

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinen lieben Eltern
in herzlicher Dankbarkeit zugeeignet

Befunde über die Verteilung von Digitalisstoffen und Strophantin im Tierkörper auch für das Glukosid aus Bulbus scillae gelten. Es war die Aufgabe der folgenden Versuche festzustellen, ob durch Vorbehandlung mit coronarerweiternden Stoffen die Toxizität des Scillarens ebenso verstärkt wird, wie die der anderen Digitalisstoffe. Die Methodik war die von Wiethaup[5] beschriebene. Es sei hervorgehoben, daß in der Anordnung nach Hatcher nach den im hiesigen Institut gemachten Erfahrungen, die gleichmäßige Ergebnisse an Normaltieren zur Voraussetzung haben, die Konzentration der Lösung und die Einlaufsgeschwindigkeit genau gleichgehalten werden müssen. Fasselt[6]) hat in 6 Normalversuchen als durchschnittliche letale Dosis 18,6 ccm einer Scillarenlösung von 0,001% = 18,6 mg Scillaren pro kg Katze (Max. 18,9; Min. 18,3; Streuung also ± 2 %) gefunden. Die coronarerweiternden Mittel wurden 20 Minuten vor Beginn des intravenösen Scillareneinlaufes intramuskulär injiziert.

1. Versuch mit Octin.

Das Papaverinersatzpräparat Octin (Methylaminoocten) wurde wegen seiner spasmolytischen Wirkung auf die glatte Muskulatur untersucht. Es wirkt auf den Darm, den Uterus und die Bronchialmuskeln erschlaffend. Der Blutdruck wird durch größere Dosen gesenkt (Mügge[7]). Auf die Coronargefäße des Langendorffherzens hat es keine deutliche Wirkung. (Fiegenbaum[8]). Klinisch wird Octin auch bei angiospastischen Zuständen, so z. B. bei Angina pectoris empfohlen.

In unseren Kombinationsversuchen mit Scillaren wurden das Handelspräparat Octin (Knoll) in Ampullen in Mengen von 1 ccm in der oben beschriebenen Weise verabreicht. In allen Versuchen bewirkte Octin eine Herabsetzung der D. l. m. des Scillarens. Die zum Herzstillstand führende Dosis betrug im Durchschnitt 15,5 mg pro kg Körpergewicht.

---

[5]) H. Wiethaup, Arch. exp. Pathol. 1932, Bd. 168, S. 554.
[6]) H. Fasselt, noch nicht veröffentlicht.
[7]) H. Mügge, Arch. exp. Pathol. 1929, Bd. 144 S. 133.
[8]) A. Fiegenbaum, noch nicht veröffentlicht.

Tabelle 1

Versuch Nr.	1	2	3	4	5
Geschlecht	m	w	m	m	w
Gewicht	2415	1870	3945	1960	2630
Scillaren in mg pro kg Katze	15,3	15,5	15,2	16,3	15,2

Der Maximalwert war 16,3, der Mindestwert 15,2; die Streuung also $\pm$ 7,1%. Die durchschnittliche Zunahme der Scillarentoxizität betrug 16,6%.

2. Versuche mit Adenylsäure.

Seit der Entdeckung der Kreislaufwirksamkeit der Adenylsäure durch Drury und Szent-György [9]) werden die adenosinartigen Stoffe (Adenosin, Adenylsäure) häufig zur Behandlung angiospastischer Zuständen verwendet. Ihre Grundwirkung ist eine Herabsetzung des Tonus der kleinsten Gefäße mit den sich daraus ergebenden Folgen. [10]) Die Coronargefäße werden sowohl am isolierten Herzen wie am innervierten Starlingpräparat schon durch kleine Dosen stark erweitert. [11]) Das Stromvolumen der Kranzgefäße kann um mehrere 100 % ansteigen. Es war deshalb zu erwarten, daß gerade die adenosinartigen Stoffe wegen Vermehrung des Angebotes in der Zeiteinheit die Scillarengiftigkeit verstärken. Das ist nach unseren Versuchen tatsächlich der Fall. Der Herzstillstand trat nach Zufuhr von 8 mg Hefeadenylsäure bereits bei durchschnittlich 14,9 mg Scillaren ein.

Die Verminderung der D. l. m. für Scillaren durch adenosinartige Stoffe ist ohne weiteres verständlich wegen ihrer stark coronargefäßerweiternden Wirkung.

---

[9]) A. N. Drury u. A. Szent-György, Journ. of physiol. 1929/30, Bd. 68, S. 213.

[10]) K. Zipf, Klin. Wo. 1931, S. 1521. u. Arch exp. Pathol. 1932, Bd. 167, S. 621.

[11]) A. N. Drury u. A. Szent-György, 1929/30, Bd. 68, S. 213.

Tabelle 2

Versuch Nr.	1	2	3	4	5
Geschlecht	m	w	m	w	w
Gewicht	3290	2410	1860	2540	2210
Scillaren in mg pro kg Katze	15,2	15,3	14,7	14,9	14,7

Max. 15,3; Min. 14,7; Durchschnitt 14,9,

3. Versuche mit Lacarnol.

Lacarnol ist, wie bekannt, ein kreislaufwirksames Nukleosidpräparat. Das wirksame Prinzip ist Adenosin, daß auf die Coronargefäße des isolierten Warmblüterherzens und des innervierten Starlingpräparates erweiternd wirkt [12]), [13]), [14]). Zahlreiche klinische Erfolge bei Angina pectoris und anderen mit Gefäßspasmen einhergehenden Erkrankungen sprechen in gleichem Sinne.

Tabelle 3

Versuch Nr.	1	2	3	4	5
Geschlecht	w	m	w	w	m
Gewicht	2010	3630	2435	2485	2230
Scillaren in mg pro kg Katze	15,4	14,6	14,3	14,1	14,8

Max. 15,4; 14,1; Durchschnitt 14,6.

[12]) A. N. Drury u. A. Szent-György, Journ. of physiol. 1929/30, Bd. 68, S. 213.

[13]) F. Lindner u. R. Rigler, Pflügers Arch. 1931, Bd. 226. S. 697.

[14]) Zipf, Klin. Wo. 1931, S. 1521.

Durch Lacarnolbehandlung wurde die toxische Wirkung des Scillaren verstärkt. Die zum Herzstillstand führenden Dosen lagen durchschnittlich 3 mg pro kg unter den Werten der Normalversuche. Als Maximalwert wurde 15,4 mg pro kg gefunden, die Mindestgabe betrug 14,1 mg, der Mittelwert 14,6 mg pro kg Körpergewicht. Die Einzelwerte stimmen wieder gut mit einander überein. Die Zunahme der Scillarentoxizität betrug gegenüber dem Normalmittelwert 21,6%, liegt also weit außerhalb des Streuungswertes.

Die Steigerung der Scillarengiftigkeit durch Lacarnol stimmt überein mit der von Fahrenkamp[15]) klinisch gefundenen Verstärkung der Digitaliswirkung und der von Wiethaup[16]) an der Hatcherkatze festgestellten Vermehrung der Digipuratoxizität.

4. Versuche mit Kallikrein (Padutin).

Das von Frey und Kraut[17]) als Kreislaufhormon bezeichnete Kallikrein (Padutin) wirkt auf die Coronararterien und auf die peripheren Gefäße ebenfalls erweiternd. Klinisch findet es deshalb Verwendung bei Angiospasmen, Angina pectoris, intermittierenden Hinken und allen Fällen mit Störung der Gewebsernährung infolge ungenügender Durchblutung. Als wirksamer Stoff ist im Kallikrein eine einheitliche Substanz anzunehmen, deren chemische Natur unbekannt ist. Adenosinartige Stoffe sind darin nicht enthalten.

Tabelle 4

Versuch Nr.	1	2	3	4	5
Geschlecht	w	m	m	m	m
Gewicht	2640	3125	2255	2355	2350
Scillaren in mg pro kg Katze	12,1	12,2	13,7	14,6	14,5

Maxim. 14,6; Min. 12,1; Durchschnitt 13,4;

[15]) R. Fahrenkamp, Arch. exp. Pathol. 1928, Bd. 129. S. 52.
[16]) H. Wiethaup, Arch. exp. Pathol. 1932, Bd. 168. S. 554.
[17]) E. K. Frey u. Kraut, Arch. exp. Pathol. 1928, Bd. 133. S. 1.

Das Kallikrein verstärkte in unseren Versuchen die Scillarentoxizität mehr, als das Lacarnol; denn die Werte für den Herzstillstand lagen bedeutend niedriger als beim Lacarnol und blieben 5—6 mg pro kg Katze unter den Normalwerten. Nach Tabelle 4 betrug die zum Herzstillstand führende Durchschnittsdosis 13,4 mg pro kg Katze. Als Maximalwert wurde 14,6 mg gefunden, als Mindestwert 12,1 mg pro kg Körpergewicht.

Die Einzelwerte zeigen eine Streuung von $\pm$ 18,6%. Als durchschnittliche Wirkungsverstärkung ergibt sich 28%. Auch in den Versuchen mit Digipurat fand Wiethaup[18]) die Wirkungsverstärkung nach Padutin besonders deutlich.

5. Versuche mit Eutonon.

Das kreislaufwirksame Leberpräparat Eutonon[19]) erweitert am isolierten Warmblüterherzen und am Starlingpräparat die Coronargefäße in ähnlicher Weise, wie die bereits besprochenen Handelspräparate. Es wird deshalb ebenfalls zur klinischen Anwendung empfohlen bei intermittierenden Hinken und Angina pectoris. Die Wirkung des Eutonons beruht auf verschiedenen Komponenten unter denen eine cholinartig zu sein scheint.

In unseren Versuchen wurde die Scillarengiftigkeit durch Eutonon wesentlich weniger verstärkt als durch Lacarnol und Kallikrein (Padutin), wie übrigens auch bei den Digipuratversuchen von Wiethaup.

Tabelle 5

Versuch Nr.	1	2	3	4	5
Geschlecht	m	m	w	w	m
Gewicht	3740	3820	3200	2000	2150
Scillaren in mg pro kg Katze	17,3	17,0	17,5	17,5	16,7

Max. 17,5; Min. 16,7; Durchschnitt 17,2.

[18]) H. Wiethaup, Arch. exp. Pathol. 1932, Bd. 129, S. 554.
[19]) J. Fischer, E. A. Müller u. G. Zültzer, Medizin, Klinik 1928, Nr. 15. M. Hochrein u. Ch. J. Keller, Arch. exp. Pathol. 1931, Bd. 159, S. 438.

Als durchschnittlich tödliche Gabe wurden 17,2 mg pro kg Körpergewicht gefunden. Der höchste Wert war 17,5, der niedrigste 16,7 mg pro kg Katze. Gegenüber dem Normalwert wurde die Toxizität für Scillaren durch Eutonon um 7,6% vermehrt.

Fasselt hat in 5 Versuchen die Wirkung der Vagusausschaltung (Vagotomie + Atropinisierung) auf die Scillarenwirkung untersucht. Er hat dabei eine Steigerung der Toxizität gefunden. Der Durchschnittswert der tödlichen Dosis betrug 10,9 mg pro kg Katze (Max. 12,5; Min. 10,3). Dabei ist mit einer maximalen Coronarerweiterung zu rechnen. Da in den Normalversuchen mit Scillaren die durchschnittliche letale Dosis 18,6 mg betrug, ist also nach Vagusausschaltung eine Erhöhung der Giftigkeit fast auf das Doppelte eingetreten. Solche erheblichen Steigerungen fehlen in den obigen Versuchen mit coronarerweiternden Mitteln. Wenn die Wirkung der angegebenen Mittel lediglich in einer Einwirkung auf die Coronarien besteht, so wäre zu erwarten, daß nach Vagusausschaltung eine Abänderung der Toxizität nicht mehr eintritt.

6. Versuche mit Vagusausschaltung und Atropinisierung.

Tabelle 6

Versuch mit:	Octin	Adenylsäure	Lacarnol	Padutin	Eutonon
Geschlecht	m	m	w	w	w
Gewicht	1900	2520	2415	2100	2190
Scillaren in mg pro kg Katze	14,7	12,6	14,1	12,4	12,8

Wie die Tabelle zeigt ist dies nicht der Fall. Alle von uns zur Coronarerweiterung benutzten Mittel bewirken nach Vagusausschaltung eine Herabsetzung der Toxizität, d. h. die letalen Dosen liegen höher, als in Versuchen bei reiner Vagusausschaltung. Die Durchschnittszahl beträgt 13,3, während die Durchschnittszahl nach Vagusausschaltung 10,9 ausmacht. Sämtliche Werte liegen höher, als der Höchstwert bei reiner Vagusausschaltung. Der Befund ist schwer zu deuten. Entweder müßte man eine eigene Herzwirksamkeit der Stoffe annehmen, welche an sich der Glukosidwirkung entgegen arbeitet, aber durch die Erweiterung der Coronarien überkompensiert wird, oder es wäre aber auch denkbar, daß bei der durch die Vagusausschaltung hervorgerufenen maximalen Coronarerweiterung, die angewandten Mittel nach Nervenausschaltung in umgekehrter Richtung wirken.

Ergebnis.

Die Wirkung des Scillarens auf den Herzmuskel wird nach coronarerweiternden Mitteln wesentlich verstärkt. Der Grad der Verstärkung ergibt sich aus den Mittelwerten für die Letalgaben pro kg Katze, verglichen mit den Normalversuchen. Die Wirksamkeit der einzelnen untersuchten Stoffe ergibt sich aus der folgenden Zusammenstellung der Mittelwerte.

Tabelle 7

Normalzahl	18,6	Lacarnol	14,6
Octin	15,5	Padutin	13,4
Adenylsäure	14,9	Eutonon	17,2

Das Padutin ist ebenso wie bei Digipurat, auch bei Scillaren am besten geeignet, die Wirkung zu verstärken.

Lebenslauf.

Ich, Heribert Kannengießer, wurde am 30. Mai 1910 in Münster als Sohn des Stadtrechnungsdirektors Heinrich Kannengießer ehelich geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule kam ich im Jahre 1920 auf das Städt. Realgymnasium zu Münster, das ich nach 9 Jahren mit bestandenem Abitur verließ. Ich studierte darauf Medizin in Münster und München und bestand im Juli 1931 das Physikum in Münster. Die klinischen Semester verbrachte ich in München, Graz und Münster, wo ich am 14. 12. 1934 das Staatsexamen mit gut machte.